

Ref. 2

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-021613

(43)Date of publication of application : 03.02.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/02

(21)Application number : 57-132658

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 28.07.1982

(72)Inventor : UDA YOSHIKI  
HIRAI SHINICHIRO  
YASHIKI KOJI

## (54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR RECTUM ADMINISTRATION

## (57)Abstract:

PURPOSE: A pharmaceutical preparation for rectum administration using a hydrophilic drug having low absorption in digestive tubes in combination with cyclodextrin, having improved biological utilization ratio of the drug, capable of being administered by dosage form besides injection.

CONSTITUTION: A hydrophilic drug having low absorption in digestive tubes, having preferably  $\leq$  about 70%, more preferably  $\leq$  50%, especially  $\leq$  about 20% biological utilization ratio in human, having  $\leq$  about 10, preferably  $\leq$  about 1, more preferably  $\leq$  0.1 oil water partition coefficient of n-octanol and water, is blended with preferably 1W50wt%, more preferably about 2W20wt%, especially about 2W10wt% calculated as concentration in a pharmaceutical preparation of cyclodextrin, to give a pharmaceutical preparation for rectum administration having merits wherein the rectum administration of the drug is extremely improved, medicinal effect is shown efficiently and prolongably with its small dose, it is usable simply with slight pain in administration, it is administered easily by patients themselves, and safety is extremely high.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Ref. 2

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—21613

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/02

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)2月3日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑮ 直腸投与製剤

京都市下京区油小路通正面下ル  
玉本町201番202番合地

⑯ 特 願 昭57—132658

⑰ 発 明 者 矢敷孝司

⑱ 出 願 昭57(1982)7月28日

宝塚市泉ガ丘20番18号

⑲ 発 明 者 宇田良明

⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

宝塚市仁川団地3番2—501号

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 発 明 者 平井真一郎

㉒ 代 理 人 弁理士 松居祥二

明 細 書

1. 発明の名称

直腸投与製剤

2. 特許請求の範囲

消化管吸収性に乏しい親水性薬物とシクロデキ  
ストリンとを含有する直腸投与製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、消化管吸収性に乏しい親水性薬物と  
シクロデキストリンとを含有する直腸投与製剤に  
関する。

一般に親水性が強く油水分配率の小さい薬物は、  
消化管からの吸収性が小さく、生物学的利用率  
(bioavailability) が小さいことが知られて  
いる。したがって十分な薬効を発揮させるため  
には、これら親水性薬物は注射剤として投与され  
てきたが、注射投与は専門家に限られる上に、患者  
に疼痛を伴うので、注射剤以外の投与で生物学的  
利用率が大きくしかも適用し易い製剤の開発が望  
まれてきた。

本発明者らはかかる観点から、消化管吸収性に

乏しい親水性あるいは水溶性薬物の薬理効果を有  
効に発揮させるべく、生物学的利用率の改善を目  
標に直腸投与製剤について鋭意研究したところ、  
シクロデキストリンを併用することにより、薬物  
の直腸吸収性が著しく増大することを見出した。  
本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研  
究をした結果、本発明を完成した。

本発明は、消化管吸収性に乏しい親水性薬物と  
シクロデキストリンとを含有する直腸投与製剤で  
ある。

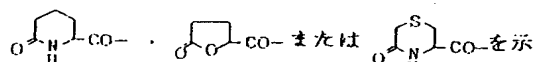
本発明で用いられる消化管吸収性に乏しい薬物  
とは、例えば実験動物(ラット、イヌ、ウサギ等  
)や好ましくはヒトにおける生物学的利用率が約  
70パーセント以下のもの、さらに好ましくは約  
50パーセント以下のものをいい、特に好ましく  
は約20パーセント以下のものをいう。

本発明で用いられる親水性薬物とは、油水分配  
率の小さいもの、さらに詳しくはn-オクタノー  
ル-水間の油水分配率が約10以下、好ましくは  
約1以下、さらに好ましくは約0.1以下のもの

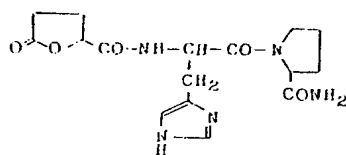
が挙げられる。

油水分配率の測定は、「物理化学実験法」鮫島  
実三郎著、養華房刊、昭和36年に記載された方  
法に従えばよい。すなわち、まず試験管中にn-  
オクタノールおよびpH 5.5の緩衝液(1対1  
の等量混合物)を入れる。該緩衝液としてはた  
えばゼーレンゼン(Sørensen)緩衝液[Ergeb.  
Physiol. 12, 393(1912)], クラークルプ  
ス(Clark-Lubs)緩衝液[J. Bact. 2, (11), 109,  
191(1917)], マクルベイン(MacIlvaine)  
緩衝液[J. Biol. Chem. 49, 183(1921)],  
ミカエリス(Michaelis)緩衝液[Die Wasser-  
stoffionenkonzentration, p. 186(1914)],  
コルソフ(Kolthoff)緩衝液[Biochem. Z.,  
179, 410(1926)]などが挙げられる。これ  
に薬物を適宜量投入し、さらに栓をして恒温槽(  
25℃)に浸し、しばしば強く振盪する。そして  
薬物が両液層間に溶け、平衡に達したと思われる  
頃、液を静置し、上下各層より別々にピペットに  
て一定量の液をとり出し、これを分析して各層の

(式中、Aは水素、アルキル、アラルキル、アル  
コキシアルキル、ハイドロキシアルキルまたはア  
ルコキシを示す。Rは



し、Xは-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-S-を示  
す。Rおよびその他の構成アミノ酸残基の各々は、  
L体、D体またはラセミ体のいずれであつてもよ  
い。)またはその塩(特開昭52-116405  
号公報参照)で表わされるポリペプチドが挙げら  
れる。なお、本明細書においては、上記式(1)  
で表わされる化合物中、下式



で表わされ化合物を「DH-1417」と称する。

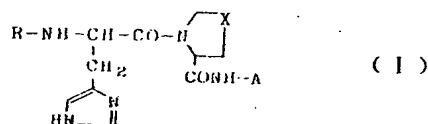
さらに、該ポリペプチドとしては、實體形成ホ  
ルモン放出ホルモン(以下、「LH-RH」と略  
称する。)、またはこれと同様の作用を有する同

特開昭59-21613(2)

中における薬物の濃度を決定し、n-オクタノー  
ル層中の薬物の濃度/水層中の薬物の濃度の比を  
とれば、油水分配率となる。

本発明で用いられる薬物としては、たとえば生  
理活性を有するポリペプチド系薬物、多糖類系薬  
物、アミノ配糖体系抗生物質、β-ラクタム系抗  
生物質、核酸系薬物などが挙げられる。

上記のポリペプチド系薬物としては、2以上の  
ペプチドを構成するものが挙げられ、分子量は約  
200ないし60000のものが好ましい。該ポ  
リペプチド系薬物の具体例としては、例えばL-  
ピログルタミン-L-ヒスチジン-L-プロリン  
アミド(サイトロピン・リリージング・ホルモ  
ン;以下、「TRH」と略称する。)またはこれ  
らの塩、特に酒石酸塩(特開昭50-12127  
3号公報参照)や、式(1)



族体であつて、式(II)

(pyr)Glu-R<sub>1</sub>-Trp-Ser-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-Arg-Pro-R<sub>5</sub> (II)

(R<sub>1</sub>はHis, Tyr, Trpまたはp-NH<sub>2</sub>-Phe, R<sub>2</sub>  
はTyrまたはPhe, R<sub>3</sub>はGlyまたはD型のアミ  
ノ酸残基, R<sub>4</sub>はLeu, IleまたはNle, R<sub>5</sub>は  
Gly-NH-R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>はHまたは水酸基を有しまた  
は有しない低級アルキル基)またはNH-R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>は  
前記と同意義)を示す。)で表わされるポリペプ  
チドまたはその塩が挙げられる(米特許第3,8  
53,837, 同第4,008,209, 同第3,972,  
859, 英国特許第1,423,083, プロシーデ  
ィングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・  
オブサイエンス(Proceedings of the Natio-  
nal Academy of Sciences of the United  
States of America)第78巻第6509~65  
12頁(1981年)参照)。

上記式(II)において、R<sub>3</sub>で示されるD型の  
アミノ酸残基としては、たとえば炭素数がりまで  
のα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle,  
Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala

、Trp,  $\alpha$ -Aibuなどがあげられ、それらは適宜保護基(例、 $t$ -ブチル、 $t$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(II)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(II)と同様に使用しうる。

式(II)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biological Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(II)式において $R_1=His$ ,  $R_2=Tyr$ ,  $R_3=D-Leu$ ,  $R_4=Leu$ ,  $R_5=NHCH_2-CH_3$ であるポリペプチドを「TAP-144」と称する。

また、さらに該ポリペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状

腺、ネオカルチノスタチン等のペプチド系抗腫瘍性薬物などが挙げられる。

上記の多糖類系薬物としては、例えばヘパリンの他レンチナン、ザイモサン、PS-K(クレサナン)等の抗腫瘍性薬物が挙げられる。

上記のアミノ配糖体系抗生物質としては、例えばゲンタマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、ジベカシン、パロモマイシン、カネドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン等が挙げられる。

上記の $\beta$ -ラクタム系抗生物質としては、例えばスルベニシリン、メシリナム、カルベニシリン、ピペラシリン、チカルシリン等のベニシリン類、ナエナマイシンの他、セフオキサム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフオタキシム、セフオペラゾン、セフナゾキシム、セキソラクタム等のセファロスポリン類が挙げられる。

上記の核酸系薬物としては例えばシチコリンの

腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、パソプレシン、パソプレシン誘導体〔デスモプレシン〔日本内分泌学会雑誌、第54巻第5号第676~691頁(1978)〕参照〕、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体〔米特許第4277394号、ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照〕、エンドルフィン、インターフェロン( $\alpha$ 型、 $\beta$ 型、 $\gamma$ 型)、ウロキナーゼ、カリクレイン、サイモポイエチン、サイモシン、モチリン、ダイノルフィン、ボムベシン、ニユクロチン、セルレイン、ブリダイキニン、サブスタンスPの誘導体もしくは其のアナログ、キョウトルフィン、神経成長因子等の他、ポリミキシンB、コリスチン、グラミシジン、バシトラシン等のペプチド系抗生物質、プレオマイ

他、シタラビン、5-FU(5-フルオロウラシル)等の抗腫瘍性薬物などが挙げられる。

本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、デンプンを酸またはアミラーゼで加水分解して得られる種々のシクロデキストリンの外、シクロデキストリン誘導体などが挙げられる。

該シクロデキストリンとしては、たとえば $\alpha$ (重合度6)、 $\beta$ (重合度7)、 $\gamma$ (重合度8)のものが挙げられる〔フアルマシアVol. 16, No. 1(1980)、薬学雑誌Vol. 101, (10), 857-873(1981)、特公昭53-31223号公報参照〕。

該シクロデキストリン誘導体としては、たとえばトリ- $O$ -メチルシクロデキストリン〔ケミカル・ファーマシウティカル・ブレイク(Che-mical & Pharmaceutical Bulletin)第28巻1552-1558頁(1980)参照〕、トリアミノシクロデキストリン〔フングバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ(Angewandte Chemie: International Edition in English)、第19巻、第344-

362頁(1980年)参照。)などが挙げられる。

本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、 $\alpha$ -シクロデキストリンが特に好ましい。

本発明に用いられる薬物の有効一回投与量としては薬物、患者の症状に応じて異なるが、ペプチド系薬物では例えば約25 $\mu$ g~250 $\mu$ g、多糖系薬物では例えば約500 $\mu$ g~2000 $\mu$ g、アミノ配糖体系抗生物質および $\beta$ -ラクタム系抗生物質では例えば約50~1000 $\mu$ g、核酸系薬物では例えば約20~1000 $\mu$ gが用いられる。

シクロデキストリンの添加濃度としては製剤中の濃度として通常は1~50 W/W%であり、より好ましくは約2~20 W/W%であり、特に約2~10 W/W%の濃度が好ましく用いられる。

本発明の直腸投与製剤は、自体公知の方法に従って製造し得る。たとえば、油性基剤もしくは水性基剤等に本発明に用いられる薬物およびシクロデキストリンを加え、適度に加温(約40~60℃)して、溶解または分散させた後、成形器に注入し、冷却(約10~25℃)する等の方法によ

キシポリメチレン等)、合成多糖類(例、ポリシユクロース、ポリグルコース、ポリラクトース等)、でんぷん、デキストリン、ペクチン、アルギン酸ソーダ等があげられる。

これらの基剤は単独でも用いることができ、また2種以上の混合物でも使用しうる。

本発明の直腸投与製剤の製造時に、例えば少量の防腐剤、pH調整剤、増粘剤あるいは賦形剤を添加してもよい。

防腐剤としては、例えばパラベン類、クロロブタノール等のアルコール類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド等の四級アンモニウム塩、ソルビン酸、クロルヘキシジン類等が挙げられ、特にパラベン類が好ましい。

pH調整剤としては、酸として例えば塩酸、ホウ酸、リン酸、炭酸、重炭酸等の無機酸、モノまたはポリカルボン酸等の有機酸あるいはアミノ酸が、塩基として例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、また緩衝液として例えばゼーレン

つて行なうことができる。

上記の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド(例えば天然に得られるカカオ脂、半合成基剤であるウイテプゾール類(ダイナミトノーベル社製、西ドイツ)等)、中級脂肪酸グリセリド(例えばミグリオール類(ダイナミトノーベル社製、西ドイツ))や植物油(例えばゴマ油、大豆油、トウモロコシ油、桐実油、オリーブ油など)などが挙げられる。

上記の水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、グリセリンの他、水性グル基剤として、例えば天然ガム類(例、トラガカントガム、アカシヤガム、カラヤガム、アイルランド蓍、グアヤクガム、キサントガム、ローカストビーンガム等)、セルロース誘導体(例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、アクリル酸重合体(例、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸等)、ビニール重合体(例、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、カルボ

ゼン(Sorensen)緩衝液(Ergeb. Physiol. 12, 393(1912))、クワークルプス(Clark-Lubs)緩衝液(J. Bact. 2, (1), 109, 191(1917))、マクルベイン(MacIlvaine)緩衝液(J. Biol. Chem. 49, 183(1921))、ミカエリス(Michaelis)緩衝液(Die Wasserstoffionenkonzentration, p. 186(1914))、コルソフ(Kolthoff)緩衝液(Biochem. Z. 179, 410(1926))等が挙げられる。

増粘剤としては例えばキサントガム、ローカストビーンガム等の天然ガム類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸等のアクリル酸重合体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等のビニール重合体等が挙げられる。

このようにして、直腸投与製剤として、固状のもの(例、油脂性坐剤、水性性坐剤)、半固状のもの(例、軟膏坐剤、ゲルまたはゼリー坐剤)、懸濁液のもの(例、油脂性、水性性基剤および薬物を含むレクタルカプセル剤、注腸剤)、散状

のもの（例、油脂性、水溶性基剤および薬物を含むレクタカプセル剤、注腸剤）などが製造される。

これら製剤の直腸への投与は固状坐剤を直接肛門へ挿入する他、挿入器を用い半固状、泡沫状、溶液状の製剤を挿入することができる。

本発明は、下記の特徴を有する。

- 1) 薬物の体内への吸収率が向上されるので、少量の投与量で効率よく薬効を発揮させることができる。
- 2) 投与時の苦痛が少なく、簡便に使用しうる。
- 3) 連続多回投与の必要な場合には、患者が自ら容易に投与でき、自宅療法が可能になる。
- 4) 製剤から薬物を持続的に放出することにより、血中濃度を持続化させることができ、したがって薬効を注射剤に比較し、持続化させることができる。
- 5) 吸収促進剤として用いたシクロデキストリンは毒性が少なく、粘膜刺激性もほとんどみとめられないので、多回投与してもきわめて安全な

直腸から吸収されたことがわかる。

表-1

	シクロデキストリン 濃度	血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								AUC*
		0.08 $\mu\text{L}$	0.25 $\mu\text{L}$	0.5 $\mu\text{L}$	1 $\mu\text{L}$	2 $\mu\text{L}$	4 $\mu\text{L}$	6 $\mu\text{L}$	(0~6hr)	
対照区	—	0.21	0.25	0.25	0.30	0.22	0.21	0.23		140
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% $(\mu\text{L})$	0.17	1.15	1.36	1.06	0.68	0.66	0.71		461
	$\beta$ -シクロデキストリン, 5% $(\mu\text{L})$	—	0.62	0.68	0.54	0.33	0.23	0.28		206

\* (注)AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )

#### 実験例2

DN-1417単独、またはDN-1417および $\alpha$ -シクロデキストリン5%を添加し、pH 3:0の塩酸-塩化カルウム緩衝液0.1mlに溶解したのち、SD系雄性ラット（約250g, 1群8匹）の直腸内にマイクロビペットで投与し、60分後にベントバルビタール40mg/kgを腹腔内注射し、正向反射の消失から再獲得までの時間を睡眠時間とし、睡眠時間短縮率を求めた。

製剤を製造することができる。

- 6) 経鼻投与と比較して投与量の多い薬物、不快な味の薬物に適用が可能であり、また油性基剤を用いることにより、水性基剤中で不安定な薬物にも十分適用が可能である。

以下実験例、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実験例1

あらかじめ絶食させた体重約300gのSD系雄性ラット（1群3匹）にベントバルビタール麻酔下、0.1mlの $^{14}\text{C}$ -DN-1417投与液（ $^{14}\text{C}$ -DN-1417 0.6 $\mu\text{g}$ ,  $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン5%をpH 3:0の塩酸-塩化カルウム緩衝液0.1mlに溶解または懸濁した液）をマイクロビペットを用い直腸内に投与し、経時的に尾静脈より採血し、血中の全放射活性より血漿中濃度を求めた。対照にはシクロデキストリン無添加の $^{14}\text{C}$ -DN-1417を同様に投与した。結果は表-1に示すとおり、対照に比べ、著しい血中濃度の増大を認め、 $^{14}\text{C}$ -DN-1417が有効に

$$\text{睡眠時間短縮率} = \left( 1 - \frac{\text{DN-1417の投与後における睡眠時間}}{\text{対照投与後における睡眠時間}} \right) \times 100$$

結果は表-2のとおりで、5% $\alpha$ -シクロデキストリンの添加により、DN-1417の薬理効果は約2倍増加し、吸収性の増加と正の対応を示した。

表-2

	シクロデキストリン 濃度	DN-1417 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	睡眠時間短縮率 (%)
対照区	—	5	7.8
	—	10	14.8
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% $(\mu\text{L})$	5	15.2
	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% $(\mu\text{L})$	10	26.4

#### 実験例3

DN-1417 2mg/kg 相当量および5W/W% $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリンを含む、ウイテプゾルW-35坐剤（重量約45mg）を体重約90gのSD系雄性ラット（4週令, 1群1

0.04%)の直腸に投与し、シクロデキストリン未添加の坐剤を対照として排出試験を行なつた。結果は表-3に示すとおりで、その排出性は $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン添加坐剤とも対照坐剤と変わらず、直腸局所粘膜に対する刺激性は小さいことを示している。

表-3

	基 剤	シクロデキストリン濃度	排 出 性 **		
			15min	30min	45min
対照区	ウイテアゾル W-35	-	3/10	3/10	3/10
本発明区	ウイテアゾル W-35	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	2/10	2/10	3/10
	ウイテアゾル W-35	$\beta$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	1/10	3/10	3/10

\*\* 坐剤を排出した匹数/試験匹数

## 実験例4

ブタインスリン(50 IU/kg相当量)と、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン5%とを0.1 mlの生理食塩水に溶解し、実験例1に示したのと同様の方法でラットの直腸内に投与し、経

み、ウイテアゾル W-35を基剤とする坐剤(重量約4.5g)を常法により調製した。この坐剤1個をあらかじめ絶食させた体重約300gのSD系雄性ラット(1群3匹)の肛門より約1.5 cmの部位に投与した。その後、経時的に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。結果は表-5に示すとおり、 $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリンの添加によりインスリンの吸収性の増大が認められた。

表-5

	シクロデキストリン濃度	血糖値の変化(%)				
		投与前	0.5hr	1hr	1.5hr	2hr
対照区	-	100	98.1	94.1	97.1	98.1
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	100	93.1	61.1	63.5	86.1
	$\beta$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	100	87.1	81.5	80.1	92.5

## 実験例5

ヘパリンナトリウム600 U(3.7%に相当)と $\alpha$ -シクロデキストリン5%とを0.1 mlの生理食塩水に溶解し、実験例1と同様の方法でラ

時的に血糖値を測定した。対照としてシクロデキストリン無添加のブタインスリンを同様に投与した。

結果は表-4に示すとおり、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリンの添加により、対照に比べ大きな血糖降下を認め、インスリンがより有効に直腸から吸収されていることがわかる。

表-4

	シクロデキストリン濃度	血糖値の変化(%)				
		投与前	0.5hr	1hr	1.5hr	2hr
対照区	-	100	102.2	86.0	95.2	121.9
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	100	92.9	39.1	39.6	69.6
	$\beta$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	100	94.3	70.1	76.3	90.1
	$\gamma$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	100	94.8	79.0	81.2	93.0

## 実験例6

ブタインスリン50 IU/kg相当量および5 W/V%  $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリンを含

ラットの直腸内に投与した。経時的に尾静脈より採血し、血液0.27 mlをあらかじめ3.8 W/V%クエン酸ナトリウム0.03 mlの入ったポリエチレンミクロチューブに入れ、よく撪拌したのち遠心分離し、血液についてトロンボプラスチン試薬(シンプラスチン, 小野薬品工業株式会社製)を用い、プロトロンビンタイム(血液凝固時間)を測定した。対照に $\alpha$ -シクロデキストリン無添加のヘパリンナトリウムについて同様の操作を行なつた。結果は表-6に示すとおり、 $\alpha$ -シクロデキストリンの添加により対照に比べ凝血時間の延長が認められ、ヘパリンの吸収性が增大されていることを示した。

表-6

	シクロデキストリン濃度	血液凝固時間(秒)					
		投与前	0.5hr	0.75hr	1hr	1.5hr	2hr
対照区	-	136	143	137	147	153	147
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5% (w/v)	143	172	184	197	189	194

## 実験例7

乳鉢で微粉碎した5-FU結晶(50mg/kg相当量)と $\alpha$ -シクロデキストリン5mgを0.1mlの生理食塩水に加え、超音波処理(27KHz, 5分間)して懸濁液とし、実験例ノに示したと同様の方法でラットの直腸内に投与し、経時的に尾静脈より採血し、血漿中の5-FU濃度をMicrococcus luteus ATCC-10240を試験菌とするバイオアッセイにより測定した。対照としては $\alpha$ -シクロデキストリンを添加しない5-FUについて同様の操作を行なった。結果は表-7に示すとおり、 $\alpha$ -シクロデキストリンの添加により、5-FUの吸収は対照に比べ増大していることがわかる。

表-7

	シクロデキストリン濃度	血漿中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					AUC(0-4hr)
		0.5hr.	1hr.	2hr.	4hr.		
対照区	-	0.97	0.43	0.13	0.06		1.1
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5%(w/v)	1.34	1.72	1.05	0.49		4.0

## 実験例8

および10W/W%の $\alpha$ -シクロデキストリンを含むウイテブゾルW-35基剤の坐剤(全重量150mg)を常法により調製した。この坐剤1個をあらかじめ絶食させたSD系雄性ラット(体重約400g, 1群3匹)の肛門より約1.5cmの部位に投与した。その後、経時的に尾静脈より採血し、血漿中のセファゾリン濃度をBacillus subtilis PCI-219を試験菌とするバイオアッセイにより測定した。対照としては $\alpha$ -シクロデキストリンを添加しないものについて同様の実験を行なった。結果は表-9に示すとおり、 $\alpha$ -シクロデキストリンの添加により、対照に比べ血漿中濃度が高くなり、吸収性が増大していることが分かる。

表-9

	シクロデキストリン濃度	血漿中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					AUC(0-4hr)
		0.5hr.	1hr.	2hr.	3hr.	4hr.	
対照区	-	176	221	300	349	254	1032
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 10%(w/v)	384	532	737	626	532	2220

硫酸ゲンタマイシン(12mg/kg相当量)と $\alpha$ -シクロデキストリン50mgとを1mlの生理食塩水に加え、実験例ノに示したと同様の方法で体重約2.5kgの雄性ウサギの直腸内に投与し、経時的に耳静脈より採血し、血漿中のゲンタマイシン濃度をBacillus subtilis PCI 219を試験菌とするバイオアッセイにより測定した。対照としては $\alpha$ -シクロデキストリンを添加しないものについて同様の実験を行なった。結果は表-8に示すとおりで、 $\alpha$ -シクロデキストリンの添加により対照に比べ血漿中濃度が高くなり、吸収性が増大していることがわかる。

表-8

	シクロデキストリン濃度	血漿中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		0.5hr.	1hr.	2hr.	4hr.
対照区	-	0.2	0.5	0.4	0.2
本発明区	$\alpha$ -シクロデキストリン, 5%(w/v)	0.7	2.5	1.7	1.2

## 実験例9

セファゾリン・ナトリウム(50mg/kg相当量)

## 実施例ノ

基剤ウイテブゾルW-35(ダイナマイトノーベル社製, 西ドイツ)9.316gを秤量し、乳鉢に入れ40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシユの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン500mgを加え、加温下攪拌した。次いでDN-1417クエン酸塩183.6mg(DN-1417として120mg)を添加し、よく攪拌し1g坐剤用成形器に注入し、徐冷して1g坐剤10個を製造した。

## 実施例2

基剤ポリエチレングリコール(PEG)1000.75W/W%とPEG4000.25W/W%との混合物9.316gを乳鉢に入れ、50~60℃に加温して融解させたのち、 $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリンおよびDN-1417クエン酸塩を実施例ノと同様の操作で加え、処理し、1g坐剤10個を製造した。

## 実施例3

あらかじめ80~90℃に加熱して、メチルバ



ラベン 0.12%, プロピルパラベン 0.01%<sup>(1/1)</sup>を溶解した水溶液(以下、溶液Aと略す)50 mlにメチルセルロース(メトロース90SH4000、田越化学株式会社製)5 gを加え攪拌、分散させた。これにTRH・酒石酸塩1.414 g (TRHとして1 g)と、 $\alpha$ -シクロデキストリン5 gとを溶解した溶液A 38 mlを加え、4~10℃に冷却してよく攪拌し、均一なゲルとし、全量を100 gに調整した。このゲル1 gずつを直腸投与用注入器に分注し、直腸投与用ゲル坐剤を製造した。

## 実施例4

基剤ウイテゾールW-35 9.388 gを秤量し、乳鉢に入れ40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシュの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン500 mgを加え、加温下、攪拌した。次いでTAP-144・酢酸塩112.4 mg (TAP-144として100 mg)を添加し、よく攪拌し、1 g坐剤用成形器に注入し、徐冷して1 g坐剤10個を製造した。

分散させたのち、攪拌下ミグリオール812(ダイナマイトノーベル社製、西ドイツ)を徐々に加え、全重量を10 gとし油性懸濁剤とした。この500 mgを0号ハードカプセルに充填し、レクタ

## 実施例5

基剤ウイテゾールW-35 15.5 gを秤量し、乳鉢に入れ40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシュの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン2 gを加え加温、攪拌した。次いでシチコリン2.5 gを添加しよく攪拌し、これを2 g坐剤用成形器に注入し徐冷して、2 g坐剤10個を製造した。

## 実施例6

ラノリン3 gを乳鉢にとり加温、融解したのち、微粉化した5-FU結晶2 gと $\alpha$ -シクロデキストリン1 gを加え、よく混合、分散させたのち、攪拌下ミグリオール812(ダイナマイトノーベル社製)を徐々に加え、全重量を10 gとし油性懸濁剤とした。この500 mgを0号ハードカプ

## 実施例5

ブタインスリン500 IU(約20 mg)をpH 7.4の等張リン酸緩衝液8 mlに溶解し、さらに $\alpha$ 、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリンの中の1種500 mgとクロロブタノール20 mgとを加え、よく攪拌したのち生理食塩水を加え10 mlの溶液とした。この1 mlを直腸投与用注入器に分注し、直腸投与用液剤を製造した。

## 実施例6

基剤ウイテゾールW-35 9.25 gを秤量し、乳鉢に入れ40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシュの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン500 mgを加え、加温下、攪拌した。次いでこれにエンケファリン250 mgを添加し、よく攪拌し、1 g坐剤用成形器に注入し、徐冷して1 g坐剤10個を製造した。

## 実施例7

ラノリン3 gを乳鉢にとり加温、融解したのち、ヘパリンナトリウム616 mg(100000U)と $\alpha$ -シクロデキストリン1 gとを加え、よく混合、

ルに充填し、5-FU100 mgを含有するレクタ

## 実施例10

基剤ウイテゾールW-35 7 gを秤量し、乳鉢に入れ、40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシュの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン1.0 gを加え、加温下、攪拌した。次いで硫酸カナマイシン12 g(カナマイシンとして10 g力価)を添加し、よく攪拌し、2 g坐剤用成形器に注入し、徐冷して2 g坐剤10個を製造した。

## 実施例11

基剤ウイテゾールW-35 7.885 gを秤量し、乳鉢に入れ40~45℃で加温、融解させ、これに100メツシュの篩を通過した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン1.000 gを加え、加温下、攪拌した。次いでスルベニシリンナトリウム11.115 g(スルベニシリンとして10 g力価)を添加し、よく攪拌し、2 g坐剤用成形器に注入し徐冷して2 g坐剤10個を製造し

た。

実施例ノ2

基剤ウイテプゾルH-15 (ダイナマイトノーベル社製、西ドイツ) 61.5gを加温、融解させ、これに100メッシュの篩を通過した $\alpha$ -シクロデキストリン10gと塩酸セフオチアムの微粉末28.5g (セフオチアムとして25g力価)を加え、均一に分散させたのち、2g用坐剤成形器に注入し、徐冷して2g坐剤50個を製造した。

代理人 井理士 松 居 祥 二